

BEZIEHUNGEN
ZWISCHEN KLINISCHEN
UND HORMONANALYTISCHEN
BEFUNDEN BEI 325 FRAUEN
MIT HIRSUTISMUS

Michael Peter Viermetz

Diss
München
1984

Aus der II. Universitätsfrauenklinik der
Ludwig Maximilians - Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Richter

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN KLINISCHEN UND HORMONANALYTISCHEN
BEFUNDEN BEI 325 FRAUEN MIT HIRSUTISMUS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Michael Peter Viermetz

aus
München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. D. Leis

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Definition des Hirsutismus.....	1
Vorkommen und Häufigkeit.....	1
Pathophysiologie der Androgene.....	2
Ätiologie und Differentialdiagnose.....	6
Klinik der Hyperandrogenämie.....	10
Eigene Untersuchungen	
Fragestellung.....	12
Methodik.....	12
Ergebnisse.....	15
Diskussion.....	34
Zusammenfassung.....	39

Definition des Hirsutismus

Unter Hirsutismus versteht man nach Labhart (1978) eine dem männlichen Behaarungstyp entsprechende verstärkte Körper - und Gesichtsbehaarung der Frau. Der Hirsutismus gilt als androgenbedingte Behaarungsvermehrung (Hammerstein 1979, Maroulis 1981, Schweikert 1979). Nach Moltz (1982) kommt es zu einer Umwandlung von feinem, pigmentfreiem Vellushaar in grobes, dunkles Terminalhaar. Dabei sind folgende Prädilektionsstellen betroffen: Oberlippe und Kinn, Sternum, Warzenhof, Linea alba und Innenseite der Oberschenkel (Schmidt - Matthiesen 1979). Es können eine, mehrere oder alle genannten Lokalisationen vermehrt behaart sein. Die Bartregion ist nahezu immer betroffen (Zaun 1979), die Oberschenkel sind vor allem bei jüngeren Frauen bevorzugt (Ferriman 1961).

Vom Hirsutismus zu trennen ist die Hypertrichose, bei der es unabhängig von androgener Wirkung zu verstärktem Haarwuchs im Bereich des ganzen Körpers kommt (von Werder 1979).

Vorkommen und Häufigkeit

Hirsutismus tritt häufig bereits während der Pubertät auf, wenn es zu einem Anstieg der Androgene kommt. In der Postmenopause stellen die Ovarien die Produktion von Östrogenen ein, Nebennieren und Ovarien sezernieren weiterhin Androgene. Das resultierende Übergewicht der Androgene kann zu Hirsutismus führen (Schindler 1976).

Die Häufigkeit des Hirsutismus ist in den verschiedenen Rassen sehr unterschiedlich. In Mittelmeerländern findet man häufiger Hirsutismus als in nordischen Ländern. Bei Indianern und Eskimos ist Hirsutismus unbekannt, Kaukasierinnen sind häufig betroffen (Speroff 1978, Gold 1980). Schätzungen besagen, daß etwa 20 - 30% der weißen weiblichen Bevölkerung unter hirsutismusartiger Behaarungsvermehrung leiden (Schwartz 1981, Lauritzen 1979).

Über die Heredität des Hirsutismus gibt es keine genauen Angaben. Lorenzo (1970) beschreibt eine familiäre Häufung und diskutiert einen multifaktoriellen Erbgang.

Pathophysiologie der Androgene

Androgene sind nach Breuer (1979) für die Entwicklung der reproduktiven Frau und für die Aufrechterhaltung der hormonellen Homöostase notwendig. Die wichtigsten Androgene der Frau sind Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron (DHT) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA - S). Plasmatestosteron stammt zu jeweils 25% aus Ovar und Nebenniere, zu 50% aus der peripheren Umwandlung von Androstendion. DHEA - S wird fast ausschließlich aus der Nebenniere sezerniert (Breuer 1979). Während des normalen ovulatorischen Zyklus schwanken die Plasmaspiegel der Androgene, je nach ihrem ovariellen Anteil. Die höchsten Werte für Testosteron werden präovulatorisch, die niedrigsten Werte in der frühen Follikel - und in der späten Lutealphase gefunden (Vermeulen 1976). Givens (1975) und Lachelin (1979) beschreiben mäßige Tagesschwankungen des Testosteronspiegels, die synchron mit dem Cortisolspiegel verlaufen. Bei vermehrter Androgenproduktion der Nebenniere sind diese Schwankungen verstärkt (Lisse 1980).

Verschiedene Untersucher fanden bei Patientinnen mit Hirsutismus erhöhte Androgenwerte im Plasma. (Tabelle 1)

Die Inzidenz der erhöhten Werte schwankt erheblich. Abraham (1974, 1975) fand Androstendion in 45 - 47%, DHEA - S in 47 - 66% und DHT in 75 - 82% der Fälle erhöht. Plasmatestosteron war in 34 - 58% erhöht. (Tabelle 2)

DHEA und DHEA - S, sowie verschiedene Metabolite der Androgene werden zur Hälfte als 17 - Ketosteroide (17-KS) im Urin ausgeschieden. Testosteron und DHT tragen nur zu 1% der Gesamt - 17-Ketosteroide bei (Maroulis 1977). Die Bestimmung der 17-KS im 24 - Stunden - Urin gilt als ungenaue Methode (Lobo 1981a, Moltz 1982). Neben möglichen Fehlern bei der Urinsammlung verfälschen unspezifische, nicht androgen wirksame Steroide, die in unterschiedlichem Ausmaß mitgemessen werden, das Ergebnis (Maroulis 1977).

In mehreren Arbeiten waren die Werte nur bei 18 - 50% der Patientinnen erhöht. (Tabelle 3)

Bardin und Lipsett (1967) fanden bei allen hirsuten Frauen eine erhöhte Produktionsrate von Testosteron und Androstendion, wobei die Plasmakonzentrationen in 50% normal waren. Dies wird damit erklärt, daß gleichzeitig die Metabolische Clearance Rate für Testosteron erhöht ist (Bardin 1968).

Normalerweise sind 99% des Testosterons an das Testosteron - bindende - Globulin (TeBG) und an Albumin gebunden, nur 1% liegt als freies Testosteron vor. Viele hirsute Frauen haben erniedrigte TeBG - Konzentrationen im Plasma (Clark 1975, Mathur 1981a, Rosenfield 1975). In den meisten Untersuchungen wurden häufiger erhöhte Werte an freiem Testosteron als an Gesamttestosteron gefunden. (Tabelle 2)

Die Balance zwischen Androgenen und Östrogenen ist bei hirsuten Frauen oft gestört. Das herabgesetzte Verhältnis von freiem Östradiol zu freiem Testosteron führt zu einer verminderten Bildung von TeBG, wodurch das freie Testosteron weiter ansteigt (Motohashi 1979, Tulchinsky 1974). Bei der Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva (Raj 1982) und bei Hyperthyreose (Sutton 1981) wurden erhöhte TeBG - Werte beschrieben.

Adipöse Frauen haben erniedrigte TeBG - Konzentrationen (Kopelman 1980). Nach Rosenfield (1975) diffundiert das freie Testosteron in die Zelle und stellt den biologisch wirksamen Teil des Gesamttestosterons dar. Innerhalb der Zelle ist die Wirkung der Androgene abhängig von der Umwandlung des Testosterons in DHT durch eine 5 α - Reduktase (Price 1975). Kuttann (1977) beschreibt eine deutlich vermehrte Reduzierung von Testosteron zu DHT, Thomas (1974) berichtet von einer gesteigerten Transformation von DHEA in Testosteron in der Haut hirsuter Frauen. Meikle (1979) fand die Metaboliten der 5 α - Reduktase im Plasma hirsuter Frauen erhöht. Diese Befunde sprechen für eine erhöhte Umsetzung der Androgene in der Peripherie. Bonne (1977) postuliert außerdem eine erhöhte Aktivität der Androgenrezeptoren als mögliche Ursache des Hirsutismus.

Tabelle 1

Plasmakonzentrationen von Testosteron

Normale Kontrollgruppe	hirsute Patientinnen	Referenz
0,35 ± 0,02 ng/ml (13) *	0,46 ± 0,05 ng/ml (9)	Moltz 1979
0,29 ± 0,01 ng/ml (22) **	0,65 ± 0,01 ng/ml (229)	Smith 1979
0,42 ± 0,05 ng/ml (20) **	0,71 ± 0,02 ng/ml (158)	Wu 1982a
0,33 ± 0,02 ng/ml (20) ***	0,72 ± 0,09 ng/ml (40)	Kuttenn 1977
0,42 ± 0,02 ng/ml (14) **	0,75 ± 0,03 ng/ml (55)	Wu 1982b
0,42 ± 0,15 ng/ml (16) ***	0,79 ± 0,37 ng/ml (32)	Paulson 1977
0,54 ± 0,03 ng/ml (22) ***	0,83 ± 0,04 ng/ml (39)	Mathur 1981b

Plasmakonzentrationen von DHEA - S

Normale Kontrollgruppe	hirsute Patientinnen	Referenz
1,57 ± 0,1 g/ml (20) **	2,36 ± 0,1 g/ml (158)	Wu 1982a
1,61 ± 0,1 g/ml (14) **	2,65 ± 0,17 g/ml (55)	Wu 1982b
1,78 ± 0,1 g/ml (41) *	3,43 ± 0,23 g/ml (52)	Lobo 1981b

In Klammern erfolgt Angabe der Patientinnen - bzw Kontrollpersonen = zahlen.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

*** = p 0,001 , ** = p 0,01 , * = p 0,1

Tabelle 2

Inzidenz der erhöhten Werte von Gesamttestosteron und freiem Testosteron im Plasma hirsuter Frauen.

Zahl der Patientinnen	erhöhtes Gesamttestosteron	erhöhtes freies Testosteron	Referenz
54	23 (43%)	24 (44%)	Clark 1975
32	14 (44%)	32 (100%)	Paulson 1977
35	18 (51%)	19 (54%)	Wu 1979
39	19 (49%)	22 (56%)	Mathur 1981a
52	18 (34%)	35 (68%)	Lobo 1981b
145	84 (58%)	80 (55%)	Wu 1982a

Tabelle 3

Konzentrationen der 17-KS im 24-h-Urin und Inzidenz der erhöhten Werte.

Zahl der Patientinnen	erhöhte 17-KS	Bereich der Werte	Referenz
35	9 (25%)	7,2 - 48,6 mg/24h	Toaff 1978
28	5 (18%)	2,1 - 18,7 mg/24h	Maroulis 1977
33	11 (33%)	6,6 - 34,5 mg/24h	Lloyd 1966
52	21 (50%)	nicht angegeben	Lobo 1981b
101	34 (30%)	nicht angegeben	Raj 1977

Als obere Normgrenze galt allgemein 15 - 16 mg/24h.

Ätiologie und Differentialdiagnose

Unter praktischen Gesichtspunkten ist es differentialdiagnostisch wichtig, virilisierende Tumoren auszuschließen und definierte endokrinologische Krankheiten zu erkennen, um die gezielte Wahl der Therapie treffen zu können (Moltz 1982, Hammerstein 1981).

Folgende wichtige Ursachen des Hirsutismus sind möglich:
(nach Moltz 1982, von Werder 1979)

I. Tumoren

- Ovarialtumoren: Arrhenoblastom, Hiluszelltumor u.a.
- Nebennierentumoren: NN - Adenom, NN - Karzinom
- Hypophysenadenome: M. Cushing, Prolaktinom, Akromegalie

II. Nicht - tumorbedingte Hyperandrogenämie

- ovariell: Polyzystisches Ovar Syndrom (PCO),
Hyperthekose, Hiluszellhyperplasie
- adrenal : kongenitales Adrenogenitales Syndrom (AGS),
postpuberale NN - Rindenhyperplasie

III. Idiopathisch

IV. Medikamente

- Hormonpharmaka: Anabolika, Androgene, ACTH, Gestagene,
Glukokortikoide
- nicht steroidale Medikamente: Diphenylhydantoin, Diazoxid,
Penicillamin, Minoxidil, Hexachlorbenzen u.a.

Bei Patientinnen, die keine nachweisbare Androgenerhöhung im Plasma haben, wird häufig von "idiopathischem" Hirsutismus gesprochen. Es wird diskutiert, daß die Haarfollikel abnorm androgenempfindlich sein können (Bardin 1967, Thomas 1974). Verschiedene Autoren bestreiten die Bedeutung dieses Begriffs, seitdem mit großem labortechnischem Aufwand nur bei sehr wenigen hirsuten Frauen keine erhöhten Androgenwerte meßbar sind (Abraham 1976, Mathur 1981a, Lobo 1981b). Nach Breuer (1979) kann von idiopathischem Hirsutismus erst gesprochen werden, wenn die verschiedenen Möglichkeiten des symptomatischen Hirsutismus ausgeschlossen sind.

Bei Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus versuchten viele Autoren durch spezielle ACTH - Stimulationstests und Dexamethason - Hemmtests (Labhart 1978, Schindler 1979) die Androgenquelle in Nebenniere oder Ovar zu finden. Sie kamen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen: Toaff (1978) fand bei 71% adrenalen und bei 6% ovariellen Ursprung der Androgene, Givens (1975) fand bei 10% adrenalen und bei 40% ovariellen Hyperandrogenismus. Nach Wu (1982b) kann sich die Androgenquelle von der Nebenniere zu Ovar verschieben und zu gemischter adrenal - ovarieller Überproduktion führen.

Die Aussagefähigkeit der dynamischen Tests ist umstritten, seit Kirschner (1976) nachweisen konnte, daß Dexamethason auch die Ovarien hemmt und Faber (1978) keine Bestätigung der Testergebnisse in selektiven Venenkatheteruntersuchungen fand.

Adrenale Hyperandrogenämie wird durch verschiedene Enzymdefekte hervorgerufen und tritt erst nach der Pubertät auf.

In verschiedenem Ausmaß kann die 21 - Hydroxylase, die 11- β - Hydroxylase oder die 3- β -ol-Hydroxysteroid Dehydrogenase betroffen sein. Es wird diskutiert, daß es sich dabei um einen erworbenen Enzymdefekt handelt und nicht um das verspätete Einsetzen des AGS im Erwachsenenalter (Lobo 1980, New 1979).

Beim Cushingssyndrom werden neben Kortikosteroiden vermehrt Androgene gebildet. 75% der Patientinnen zeigen neben Stammfettsucht Hirsutismus (Gold 1980).

Hyperprolaktinämie geht oft mit Anovulation und Amenorrhoe einher. Nach Vermeulen (1978) und Glickman (1982) beeinflusst erhöhtes Prolaktin die Nebenniere und führt zu verstärkter Androgenproduktion. Wu (1982b) fand bei 6% seiner hirsuten Patientinnen erhöhtes Prolaktin.

Die häufigste Ursache der ovariellen Hyperandrogenämie stellt das PCO Syndrom dar. Die Ausprägung reicht vom klassischen Stein - Leventhal - Syndrom mit großen, fibrotisch - zystischen Ovarien bis zu laparoskopisch unauffälligen Ovarien mit diskreten morphologischen Veränderungen.

Vom PCO zu trennen ist die Hyperthecosis ovarii, bei der eine Hyperplasie und Luteinisierung des ovariellen Stromas besteht (Goldzieher 1963).

Klinisch sind die anatomischen Befunde nicht zu differenzieren.

Die Ätiologie des PCO Syndroms ist noch nicht geklärt. Goldzieher (1963) nimmt einen Enzymdefekt im Ovar an, durch den die Aromatisierung der Androgene zu Östrogenen gestört wird. Es entstehen atretische Follikel, die noch Androstendion aber nicht mehr Östrogene synthetisieren können (McNatty 1980). Nach Yen (1980) führt tonisch erhöhtes LH zu vermehrter Androgenproduktion des Ovars und erniedrigtes FSH zu mangelnder Follikelreifung. Diese Vorgänge geschehen oft schon in der Pubertät und verursachen das PCO Syndrom.

Ayers (1982) diskutiert bei PCO - Patientinnen mit erhöhten DHEA - S - Werten eine Beteiligung der Nebenniere. Es bleibt unklar, ob primär ein adrenaler Androgenexzeß polyzystische Veränderungen im Ovar hervorruft (Lobo 1982), oder ob ovarielle Androgene zu einer abnormen Androgenproduktion der Nebenniere führen (Lachelin 1979).

Schwartz (1981) sieht das PCO Syndrom als Ergebnis einer chronischen Überstimulierung im Rahmen des Hyperandrogenismus an, wobei die primäre Quelle der Androgene unberücksichtigt bleibt.

Von entscheidender Bedeutung ist der Ausschluß von androgenproduzierenden Tumoren der Nebenniere und des Ovars.

Bei plötzlich auftretenden, starken Virilisierungserscheinungen zeigen die Laborbefunde dieser Patientinnen fast immer deutlich erhöhte Androgenwerte: Testosteronwerte ab einem Bereich von 1,5 ng/ml bis 2 ng/ml, DHEA - S - Werte höher als 70 µg/ml bis 90 µg/ml und 17-KS - Ausscheidungen, die höher als 30 mg/ 24h bis 50 mg/ 24h liegen, gelten als tumorverdächtig (Abraham 1981, Hammerstein 1981, Maroulis 1981).

Zwar führen die meisten Tumoren zu erhöhten 17-KS - Werten (Lipsett 1980), doch wurden vereinzelt Nebennierenadenome und ovarielle Tumore mit Virilisierungserscheinungen und normalen 17-KS beschrieben (Larson 1976, Sandberg 1962, Ho Yuen 1983b).

Meldrum (1979) faßte die Befunde von 43 Patientinnen mit androgen = produzierenden Ovarialtumoren zusammen: 7 von 43 Patientinnen (16%) hatten Testosteronwerte unter 2 ng/ml, nur eine Patientin zeigte keine Virilisierungserscheinungen. Im Vergleich mit einer Gruppe von 159 hirsuten Frauen ohne Tumoren konnten alle Tumorpasientinnen durch Anamnese, körperliche Untersuchung und/oder Bestimmung des Plasmatestosterons identifiziert werden.

Klinik der Hyperandrogenämie

Die übermäßige Stimulierung der Haut durch Androgene kann neben Hirsutismus zu Seborrhoe und Akne führen (Price 1975), oder Alopezie verursachen (Schweikert 1979, Zaun 1979).

Hirsutismus ist oft Leit- oder Teilsymptom allgemeiner Virilisierung (Schmidt - Matthiesen 1979). Bei vielen Patientinnen kommt es aufgrund der Androgenwirkung zu Zeichen der Defeminisierung, die mit Zyklusstörungen und Anovulation beginnen. Die verschiedenen Symptome sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Stärkere Zeichen der Virilisierung, wie Clitorishypertrophie und Tieferwerden der Stimme sind bei Frauen mit Hirsutismus selten. Sie treten eher bei Formen des AGS und bei Tumoren der Nebenniere und des Ovars auf (Speroff 1978). Dabei kann es auch zu einer Regression der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale kommen, z.B. zu Mammaatrophie (Gerbie 1980).

Ovarielle Hyperandrogenämie ist häufig mit Oligo - Amenorrhoe verbunden (Hatch 1981).

Tabelle 4

Symptome der Androgenisierung (nach Moltz 1982)

Maskulinisierung: Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, Alopezie

Defeminisierung: Anovulation, Zyklusstörungen, Oligo - Amenorrhoe,
Sterilität, Mammaatrophie

Virilisierung: schwerer Hirsutismus, Muskel - und Clitorishypertrophie,
Tieferwerden der Stimme

Goldzieher (1962) stellte in einer Zusammenfassung von 1079 gesicherten PCO - Fällen die Häufigkeit der klinischen Symptome fest:

Hirsutismus war bei 69%, Amenorrhoe bei 51%, Infertilität bei 74% und Adipositas bei 41% der Patientinnen vorhanden. Ferriman (1965) fand die genannten Symptome in allen möglichen Kombinationen.

Infertilität und Adipositas gelten als Zeichen der Hyperandrogenämie und kommen bei Patientinnen mit Hirsutismus häufig vor (Hatch 1981, Goldzieher 1962, Hosseinian 1976).

Steinberger (1979) fand bei 70% der Patientinnen, die wegen Infertilität in Behandlung kamen erhöhte Testosteronwerte. Smith (1979) beschreibt bei erhöhten Testosteronwerten eine signifikante Verlängerung der Follikel - und Verkürzung der Lutealphase.

Die Rolle der Androgene im pathogenetischen Zusammenhang von Zyklusstörungen, Anovulation und Adipositas ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Schwartz (1981) sieht in einer chronischen Erhöhung der Plasmaandrogene den Ausgangspunkt eines sich entwickelnden Circulus Vitiosus. Nach Yen (1980) stören erhöhte Androgene die Rückkopplungs - und Steuermechanismen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovar. Bei der Entstehung der Hyperandrogenämie spielt das adipöse Fettgewebe eine Schlüsselrolle: Zum einen wird Androstendion vermehrt zu Östron aromatisiert (Edman 1978). Der azyklische Östrogenfeedback stört die Gonadotropinsekretion der Hypophyse. Zum anderen entsteht auch vermehrt Testosteron aus Androstendion (Takayasu 1979). Der lokale Effekt kann zu PCO führen. (Siehe Seite 8.) Nach Glass (1978) kommt es bei bestehender Adipositas zu einem erhöhten Bedarf an Cortisol, der von der Nebenniere durch Hyperplasie des Gewebes gedeckt wird. Als Nebenprodukt entstehen dabei vermehrt Androgene.

Aus dem Zusammenhang von Adipositas und Hyperandrogenämie zog Bates (1982) praktische Konsequenzen: Nach Gewichtsabnahme fielen die erhöhten Androgenspiegel deutlich ab und bei 11 von 13 Frauen, die mehr als 15% des Körpergewichts abgenommen hatten, kam es zur Wiederherstellung ovulatorischer Zyklen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Fragestellung

Aufgrund der pathogenetischen Zusammenhänge und der vielfältigen klinischen Symptome des Hyperandrogenismus erscheint es sinnvoll, die klinischen und laboranalytischen Befunde einer größeren Zahl von Patientinnen mit Hirsutismus zu dokumentieren.

In dieser Arbeit sollen mögliche Beziehungen zwischen Hirsutismus, Zyklusstörungen und Adipositas untersucht werden und der Ausprägungsgrad der klinischen Symptome mit den Androgenwerten verglichen werden.

Methodik

Es wurden die Krankenblätter von 325 Patientinnen die zwischen 1976 und 1981 in der Hormonsprechstunde der II. Universitätsfrauenklinik der Ludwig · Maximilians - Universität München wegen Hirsutismus untersucht wurden, ausgewertet.

Anamnese und klinischer Befund wurden während des gesamten Zeitraums von Herrn Dr. D. Leis erhoben.

Jede Patientin wurde nach dem Verhalten ihrer Periodenblutung in eine der drei Zyklusgruppen eingeteilt: Normaler, regelmäßiger Zyklus (N), unregelmäßiger Zyklus mit Schwankungen des Blutungsintervalls von mehr als drei und weniger als zehn Tagen (I) und Oligo - Amenorrhoe (O/A). Bei Oligomenorrhoe war das Zyklusintervall größer als 35 Tage, bei Amenorrhoe größer als 90 Tage (Labhart 1978).

Medikamentöse Ursachen des Hirsutismus wurden ausgeschlossen und hormonelle Vorbehandlung vermerkt.

Bei der klinischen Untersuchung wurde ein Tastbefund der Ovarien erhoben und ein genauer Haarstatus erstellt. Die Prädilektionsstellen des angewendeten Schemas entsprechen weitgehend denen von Schmidt - Matthiesen (1979). (Siehe Seite 1).

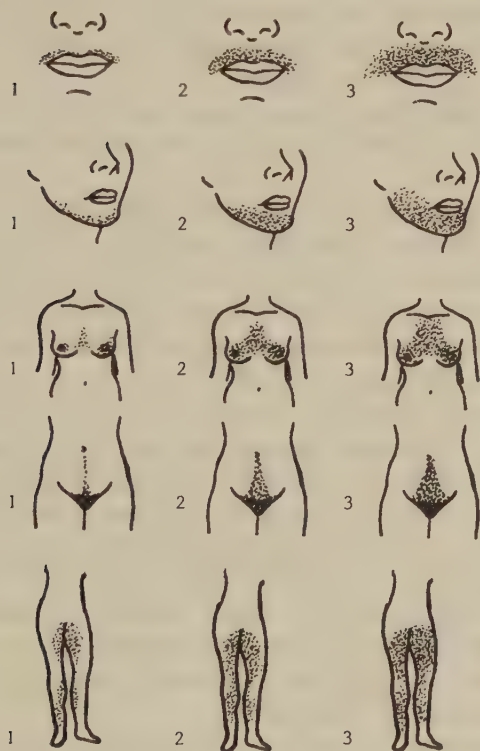
Vermehrte Behaarung dieser Lokalisationen wurde mit einem bis drei Punkten bewertet und als Gesamtergebnis addiert. Es erfolgte eine Einteilung des Hirsutismus nach dem Grad seiner Ausprägung in eine leichte Form = 1 - 5 Punkte, eine mittelstarke Form = 6 - 10 Punkte und in eine starke Form = 11 - 15 Punkte. (Abbildung 1)

Abbildung 1

Lokalisation und Ausprägung hirsutismusartiger Behaarung.

Bewertung der Behaarungsvermehrung mit einem bis drei Punkten.

Schema modifiziert nach Ferriman (1961) und Lorenzo (1970).



Zur Beurteilung des Körpergewichts wurde das Relativgewicht nach Broca verwendet (Wolfram 1980).

$$\text{Relativgewicht (in \%)} = \frac{\text{Körpergewicht mal } 100}{\text{Sollgewicht}} - 100$$

Das Sollgewicht entspricht der Körperlänge in cm minus 100.

Eine Erhöhung des Relativgewichts um bis zu 20% galt als leichte

Adipositas = "übergewichtig", über 20% als schwere Adipositas = "adipös".

Bei den meisten Patientinnen wurden Androgenwerte im Plasma und/oder im Urin bestimmt. Die hormonelle Basisdiagnostik umfaßte den Plasmatestosteronwert und die Bestimmung der 17-KS im 24-h-Urin. Ab 1981 wurde an Stelle der 17-KS das DHEA - S im Plasma gemessen.

Die Blutabnahmen erfolgten vormittags zwischen 9 und 12 Uhr, möglichst in der Follikelphase und frühestens 4 Wochen nach Absetzen jeder Hormontherapie.

Die Testosteron - und DHEA - S - Werte wurden mit Hilfe von kommerziellen Radioimmunoassays im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums München Großhadern bestimmt. Bis April 1981 verwendete man für die Testosteronbestimmung ein Verfahren mit Extraktion und Tritiummarkiertem Tracer, ab April 1981 ein anderes Verfahren mit Jod - 125 - markiertem Tracer und ohne Extraktion. Die 17-KS im 24-h-Urin wurden mit der Standardmethode nach Zimmermann gemessen.

Die Normalbereiche der Androgene, angegeben vom Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern umfassen den Bereich der doppelten Standardabweichung vom Mittelwert normaler Kontrollpersonen:

Testosteron (bis April 1981): 0,2 - 0,5 ng/ml, (ab April 1981): 0,2 - 1,0 ng/ml

DHEA - S: 0,8 - 3,4 µg/ml, 17-KS im 24-h-Urin: 8 - 16 mg/24h.

Bei Mehrfachbestimmungen wurde nur der erste Androgenwert vor Therapiebeginn berücksichtigt. Die Androgenwerte von 7 Patientinnen in der Postmenopause und von drei Patientinnen, bei denen Tumorverdacht vorlag, sind in der Auswertung nicht enthalten.

Weitergehende diagnostische Schritte, wie Stimulations - und Suppressions - tests waren nur in Sonderfällen nötig und sind nicht Teil dieser Arbeit.

Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für Statistik und Biomathematik der Ludwig Maximilians - Universität München.

Signifikanzen wurden im Chi - Quadrat - Test und im H - Test nach Kruskal - Wallis errechnet.

Ergebnisse

325 Patientinnen im Alter von 15 bis 66 Jahren wurden untersucht.

227 Frauen (70%) waren zwischen 20 und 40 Jahren alt.

7 Frauen waren in der Postmenopause.

Die klinische Untersuchung bezüglich Hirsutismusausprägung, Zyklusverhalten und Körpergewicht ergab folgende Ergebnisse:

Hirsutismusgrad: (n = 325)

leicht	n = 157 (48%)
--------	-----------------

mittelstark	n = 125 (39%)
-------------	-----------------

stark	n = 43 (13%)
-------	----------------

Zyklusverhalten: (n = 286)

normaler Zyklus	n = 115 (40%)
-----------------	-----------------

unregelmäßiger Z.	n = 74 (26%)
-------------------	----------------

Oligo - Amenorrhoe	n = 97 (34%)
--------------------	----------------

39 Patientinnen konnten keiner Gruppe zugeteilt werden.

Körpergewicht: (n = 238)

normalgewichtig	n = 147 (62%)
-----------------	-----------------

übergewichtig	n = 51 (21%)
---------------	----------------

adipös	n = 40 (17%)
--------	----------------

Bei 87 Patientinnen lagen keine Angaben über das Körpergewicht vor.

16 Patientinnen hatten neben Hirsutismus Haarausfall, 5 hatten Haarausfall und Akne, 30 hirsute Frauen hatten Akne.

6 Patientinnen zeigten Virilisierungserscheinungen:

4 Frauen hatten Clitorishypertrophie, 2 Patientinnen bemerkten ein Tieferwerden der Stimme. 3 der virilisierten Patientinnen wurden wegen der klinischen und laborchemischen Befunde operiert.

In einem Fall lagen beidseitige Ovarialkystome vor, im anderen Fall eine Hyperthecosis ovarii und bei der dritten Patientin wurde ein maligner Nebennierentumor operiert. Die Laborwerte der drei Patientinnen lagen deutlich über dem Normalbereich. (Tabelle 5)

Bei 31 Frauen waren ein- oder beidseitig vergrößerte Ovarien tastbar. Der Verdacht des PCO Syndroms wurde bei 6 Patientinnen durch Laparoskopie oder Operation bestätigt.

Tabelle 5

Klinische und laboranalytische Befunde bei drei Patientinnen mit Virilisierungserscheinungen.

- Pat. 1) 23 Jahre, unregelmäßiger Zyklus, mittelstarker Hirsutismus
präop: Testosteron: 0,67 ng/ml , 17-KS: 27,1 mg/24h
Operationsbefund: beidseitige Ovarialkystome.
- Pat. 2) 40 Jahre, Z.n. Hysterektomie , leichter Hirsutismus
präop: Testosteron: 1,2ng/ml , 17-KS: 18,2 mg/24h
Operationsbefund: Hyperthecosis ovarii.
- Pat. 3) 40 Jahre, unregelmäßiger Zyklus, leichter Hirsutismus
präop: Testosteron: 5,5 ng/ml , 17-KS: 53,5 mg/24h
Operationsbefund: maligner Nebennierentumor.

Die Beziehung zwischen Hirsutismusgrad, Zyklusverhalten und Körpergewicht wurde statistisch mit dem Chi - Quadrat - Test untersucht. Die prozentuale Häufigkeit der drei klinischen Parameter in den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten ist in den Abbildungen 2, 3 und 4 dargestellt.

Bei 286 Patientinnen, eingeteilt in drei Hirsutismusgruppen, wurde mit zunehmender Ausprägung des Hirsutismus eine hochsignifikante Zunahme der Häufigkeit und Stärke der Zyklusstörungen beobachtet ($p \leq 0,001$). (Abbildung 2)

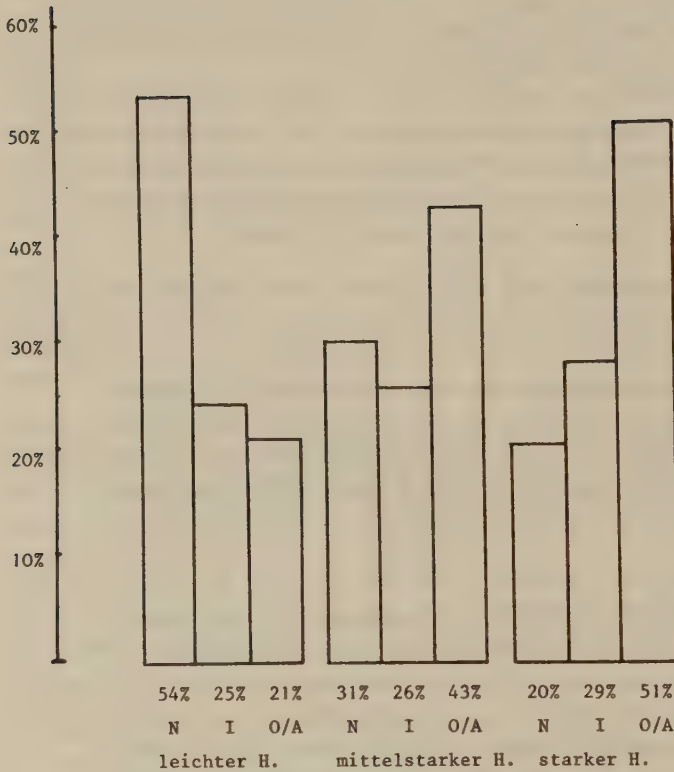
Faßt man die Zyklusstörungen zusammen, hatten von 133 leicht hirsuten Frauen 61 (46%) gestörten Zyklus, von 114 mittelstark hirsuten Frauen 79 (69%) und von 39 Patientinnen mit starkem Hirsutismus 31 (80%) Zyklusstörungen. Der Unterschied der Verteilung ist zwischen allen Gruppen hochsignifikant ($p \leq 0,001$).

Bei 238 Patientinnen wurde mit steigendem Hirsutismusgrad eine signifikante Zunahme des Körpergewichts beobachtet ($p \leq 0,05$). (Abbildung 3)

Werden die beiden Gruppen der Übergewichtigen und der Adipösen zusammengefaßt, hatten von 111 leicht hirsuten Frauen 33 (30%) erhöhtes Gewicht, von 88 Patientinnen mit mittelstarkem Hirsutismus waren 35 (40%) und von 39 stark hirsuten Patientinnen waren 23 (59%) übergewichtig. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($p \leq 0,01$).

Bei 211 Patientinnen konnte eine Zunahme der Zyklusstörungen mit steigendem Körpergewicht festgestellt werden ($p \leq 0,05$). (Abbildung 4)
Die unterschiedliche Häufigkeit der Zyklusstörungen ließ sich nur im Vergleich zwischen der normalgewichtigen und der adipösen und zwischen der übergewichtigen und der adipösen Gruppe zeigen.
130 Patientinnen mit normalem Gewicht unterschieden sich bezüglich der Verteilung der Zyklusstörungen nicht von 44 übergewichtigen Frauen.

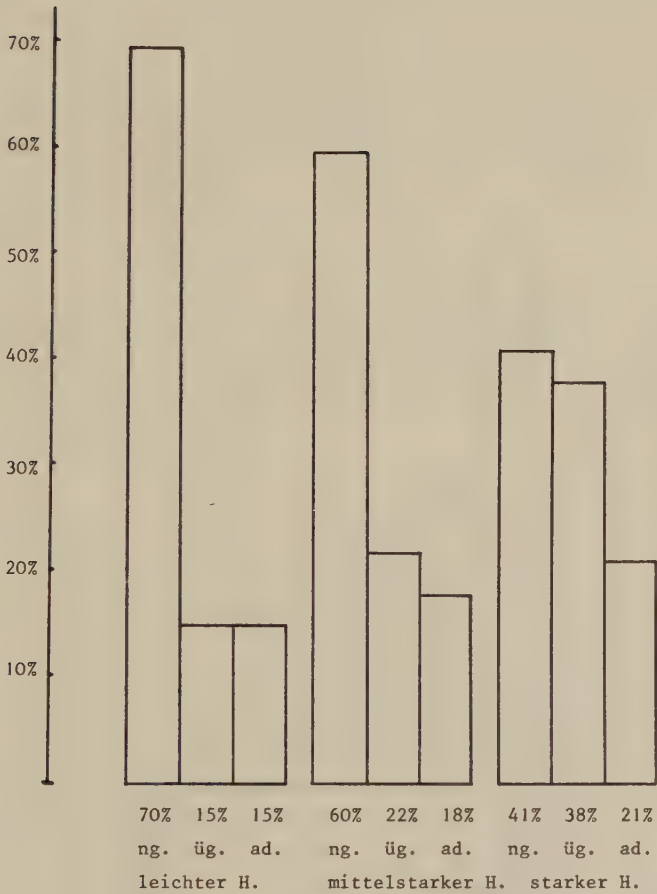
Abbildung 2



Prozentuale Verteilung des Zyklusverhaltens bei zunehmender Ausprägung des Hirsutismus.

N: normaler Zyklus, I: unregelmäßiger Zyklus,
O/A: Oligo - Amenorrhoe

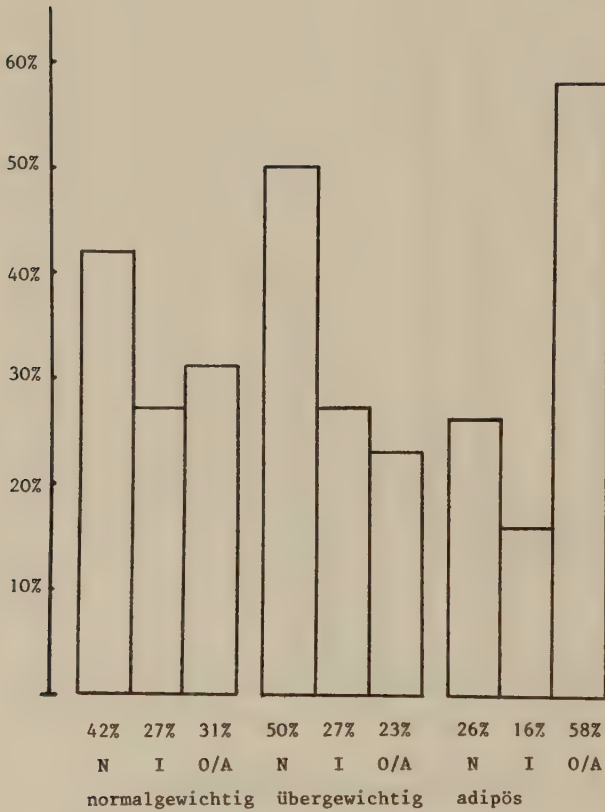
Abbildung 3



Prozentuale Verteilung der normalgewichtigen (ng),
übergewichtigen (üg) und adipösen (ad)

Patientinnen bei zunehmender Ausprägung des Hirsutismus

Abbildung 4



Prozentuale Verteilung des Zyklusverhaltens
bei zunehmendem Gewicht

N: normaler Zyklus, I: unregelmäßiger Zyklus
O/A: Oligo - Amenorrhoe

Die Basisdiagnostik der Hormonwerte umfaßte den Plasmatestosteronwert, die Bestimmung der 17-KS im 24-h-Urin und/oder des DHEA - S im Plasma.

Bei 240 Patientinnen bis April 1981 lag der Mittelwert der Plasmatestosteronwerte mit 0,51 ng/ml ($\pm$ 0,22 SD) nur unwesentlich über der Normgrenze von 0,50 ng/ml.

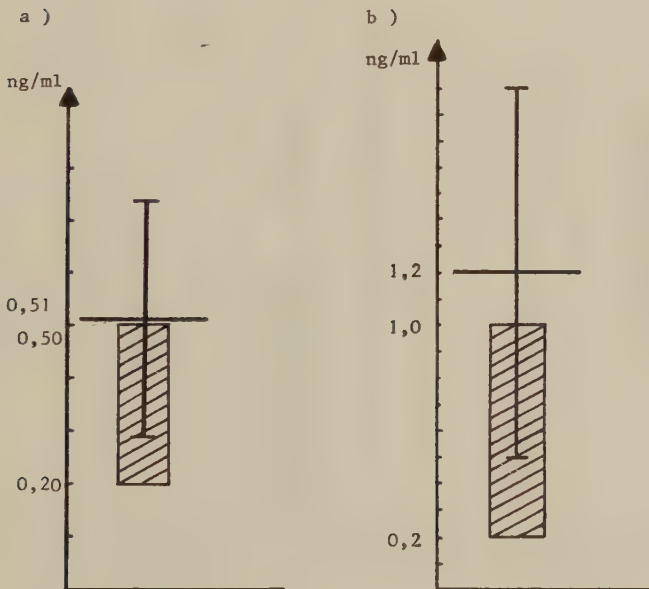
Bei 33 Patientinnen nach April 1981 lag der Mittelwert des Testosterons mit neuem Meßverfahren bei 1,2 ng/ml ($\pm$ 0,7 SD).

44% aller 273 Patientinnen hatten erhöhte Testosteronwerte.

(Abbildung 5)

Abbildung 5

Testosteronwerte der Patientinnen a) bis April 1981, b) nach April 1981. Angabe der Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD); schraffierte Fläche entspricht dem Normalbereich.

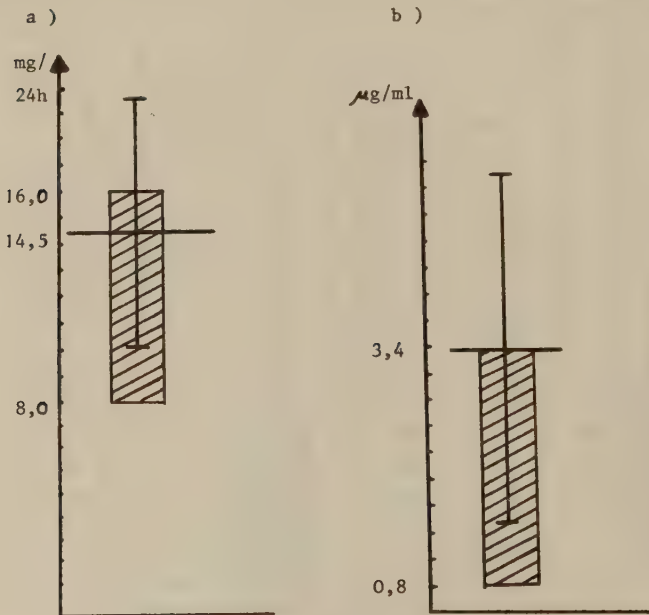


Bei 237 Patientinnen lag der Mittelwert der 17-KS im Urin bei 14,5 mg/24h ($\pm$ 5,1 SD). Der Normalbereich geht bis 16 mg/24h. 32% der 237 Patientinnen hatten erhöhte 17-KS - Werte. (Abbildung 6)

Der Mittelwert der DHEA - S - Bestimmungen bei 47 Patientinnen lag mit 3,4 μ g/ml ($\pm$ 2,0 SD) im Normalbereich. 36% der 47 Patientinnen hatten erhöhte DHEA - S - Werte. (Abbildung 6)

Abbildung 6

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD) a) der 17-KS im 24-h-Urin, b) des DHEA - S im Plasma; schraffierte Fläche entspricht dem Normalbereich.



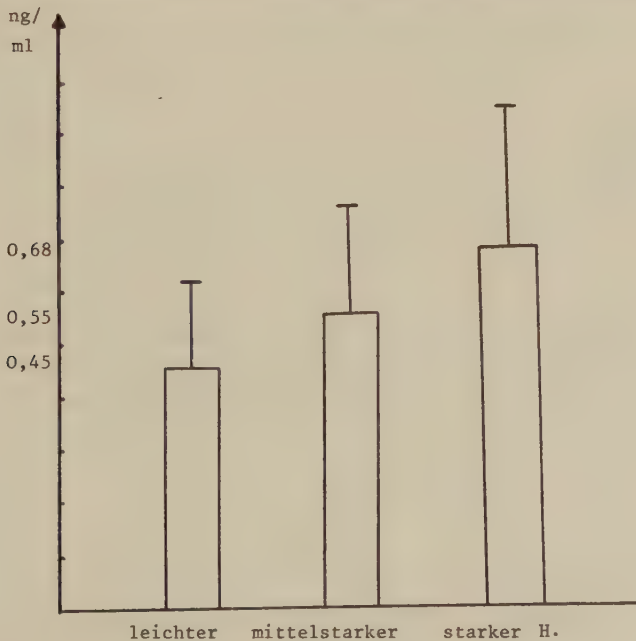
Teilt man das Kollektiv der 240 Patientinnen mit Bestimmung der Testosteronwerte bis April 1981 in drei Gruppen mit zunehmendem Hirsutismusgrad ein, erhält man folgende Ergebnisse:

leichter Hirsutismus	n = 123	Testosteron: 0,45 ng/ml ($\pm$ 0,17 SD)	32% erhöhte Werte
mittelstarker H.	n = 91	Testosteron: 0,55 ng/ml ($\pm$ 0,21 SD)	48% erhöhte Werte
starker Hirsutismus	n = 26	Testosteron: 0,68 ng/ml ($\pm$ 0,27 SD)	77% erhöhte Werte

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hoch signifikant ($p \leq 0,001$).
(Abbildung 7)

Abbildung 7

Testosteronmittelwerte + Standardabweichung der drei Hirsutismusgruppen



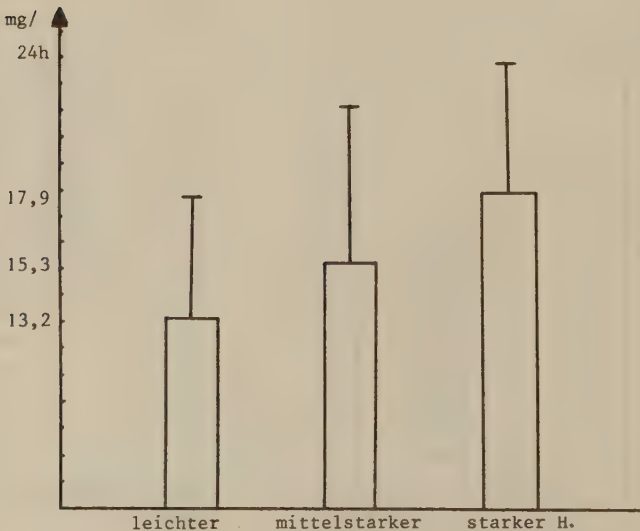
Die Werte der 17-KS bei 237 Patientinnen in drei Hirsutismusgruppen ergaben folgende Verteilung:

leichter Hirsutismus	n = 120	17-KS: 13,2 mg/24h ($\pm$ 4,6 SD) 22% erhöhte Werte
mittelstarker H.	n = 92	17-KS: 15,3 mg/24h ($\pm$ 5,8 SD) 35% erhöhte Werte
starker Hirsutismus	n = 25	17-KS: 17,9 mg/24h ($\pm$ 4,9 SD) 72% erhöhte Werte

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind signifikant ($p \leq 0,01$ SD).
(Abbildung 8)

Abbildung 8

Mittelwerte der 17-KS - Ausscheidung + Standardabweichung
in den drei Hirsutismusgruppen



In den drei Hirsutismusgruppen wurden die Patientinnen nach ihrem Zyklusverhalten unterschieden.

In den Gruppen mit leichtem und mittelstarkem Hirsutismus zeigten die Testosteronwerte bei zunehmenden Zyklusstörungen eine steigende Tendenz. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

In der Gruppe mit starkem Hirsutismus lagen die Werte bei unregelmäßigem Zyklus niedriger als bei normalem Zyklus.

(Abbildungen 9, 10, 11)

Unabhängig vom Grad des Hirsutismus läßt sich rein deskriptiv feststellen, daß der Testosteronmittelwert bei 73 Frauen mit Oligo - Amenorrhoe mit 0,58 ng/ml ($\pm$ 0,26 SD) höher lag als bei 98 normal menstruierenden Frauen mit 0,47 ng/ml ($\pm$ 0,19 SD).

Von 98 Patientinnen mit normalem Zyklus hatten 30% erhöhte Testosteronwerte, von 52 Patientinnen mit unregelmäßigem Zyklus hatten 50% erhöhte Testosteronwerte und von 73 Patientinnen mit Oligo - Amenorrhoe hatten 57% erhöhte Testosteronwerte.

Die Werte der 17-KS unterschieden sich innerhalb der Hirsutismusgruppen bezüglich des Zyklusverhaltens nicht. In der leichten Hirsutismusgruppe stiegen die Werte mit Zunahme der Zyklusstörungen minimal an, in den beiden anderen Gruppen fielen sie leicht ab.

(Abbildungen 12, 13, 14)

Ohne Berücksichtigung des Hirsutismusgrades lag der 17-KS - Mittelwert bei 96 Frauen mit normalem Zyklus bei 14,0 mg/24h ($\pm$ 4,8 SD) und bei 69 Patientinnen mit Oligo - Amenorrhoe bei 15,2 mg/24h ($\pm$ 5,4 SD).

Abbildung 9

Testosteronmittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit leichtem Hirsutismus,
unterteilt in drei Zyklusgruppen

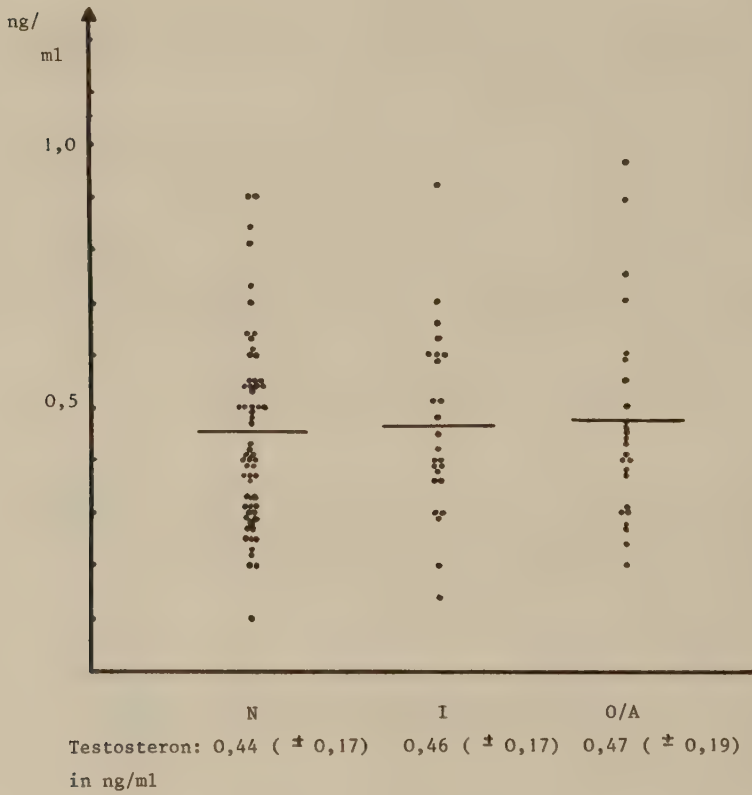


Abbildung 10

Testosteronmittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit mittelstarkem Hirsutismus, unterteilt in drei Zyklusgruppen

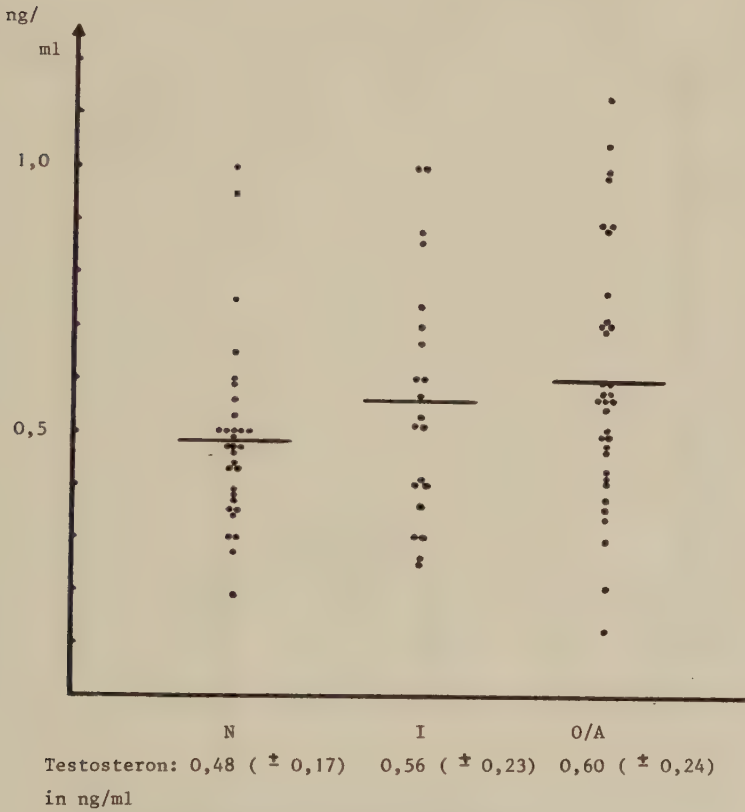


Abbildung 10

Testosteronmittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit starkem Hirsutismus,
unterteilt in drei Zyklusgruppen

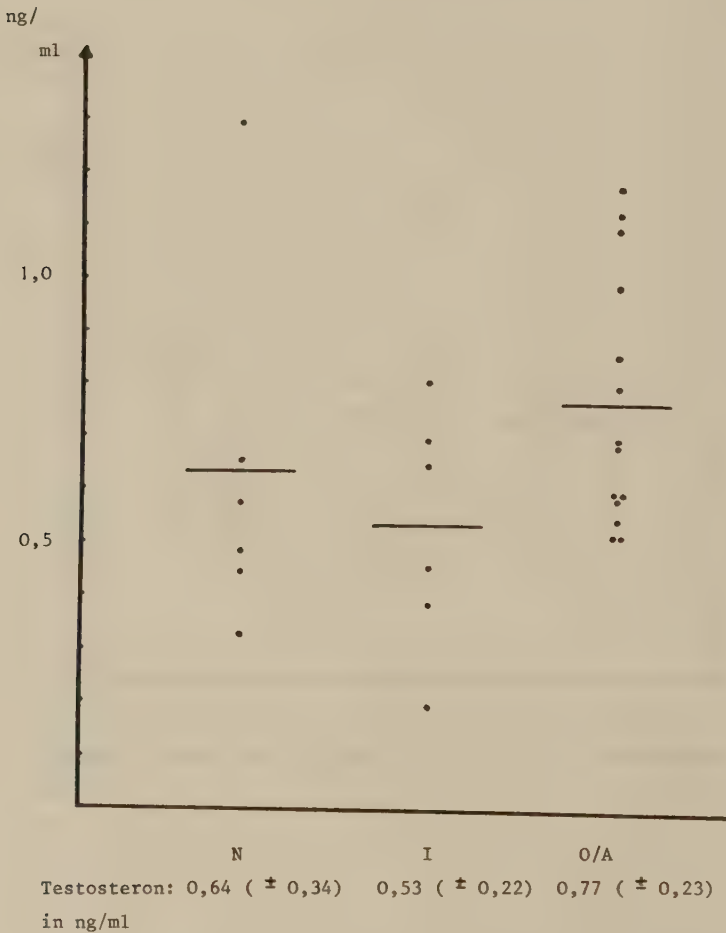


Abbildung 12

17-KS - Mittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit leichtem Hirsutismus
unterteilt in drei Zyklusgruppen

mg/

24h

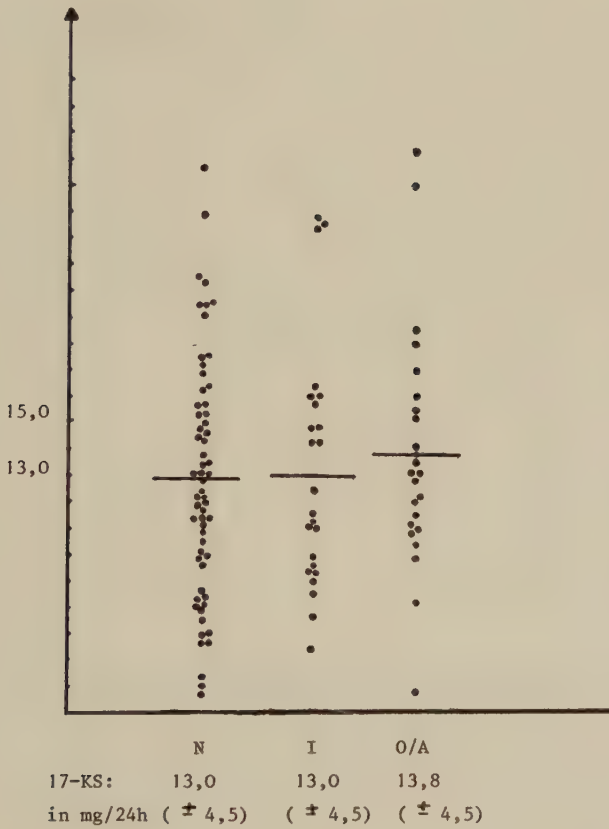


Abbildung 13

17-KS - Mittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit mittelstarkem Hirsutismus, unterteilt in drei Zyklusgruppen

mg/

24h

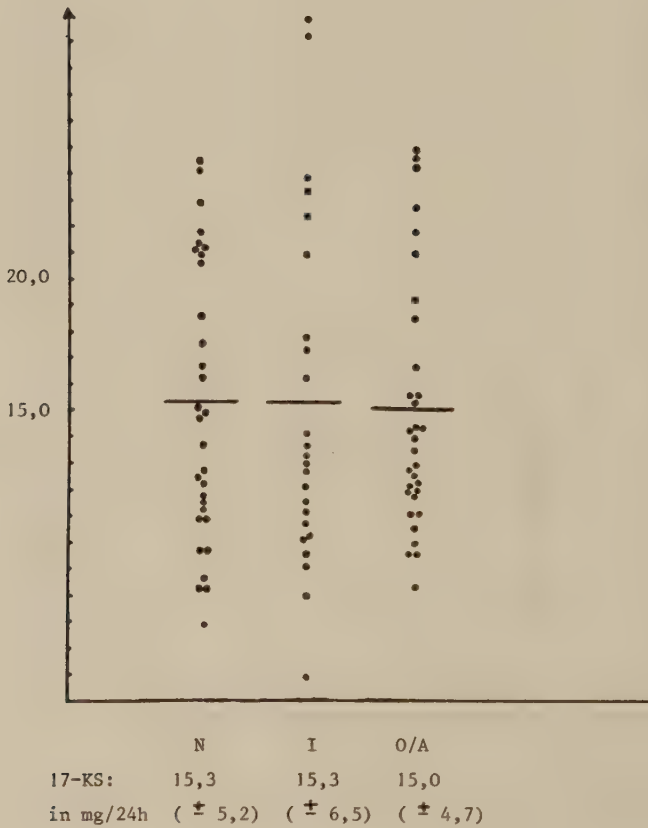
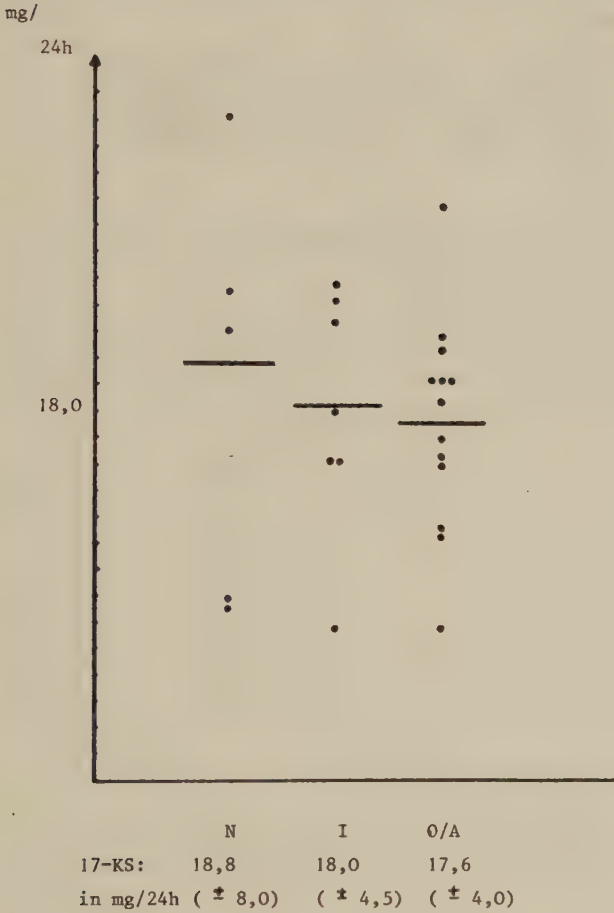


Abbildung 14

17-KS - Mittelwerte $\pm$ SD bei Patientinnen mit starkem Hirsutismus,
unterteilt in drei Zyklusgruppen



Bei 178 Patientinnen wurde, unabhängig vom Hirsutismusgrad, die Korrelation zwischen den Testosteronwerten und dem Körpergewicht untersucht. Die Patientinnen wurden in eine normalgewichtige, eine übergewichtige (d.h. bis +20% des Relativgewichts nach Broca) und eine adipöse Gruppe (d.h. mehr als +20% des Relativgewichts nach Broca) eingeteilt.

Der Testosteronmittelwert der 111 normalgewichtigen Frauen lag bei 0,46 ng/ml ($\pm$ 0,20 SD), der 34 übergewichtigen Frauen bei 0,55 ng/ml ($\pm$ 0,20 SD) und der 33 adipösen bei 0,62 ng/ml ($\pm$ 0,24 SD).

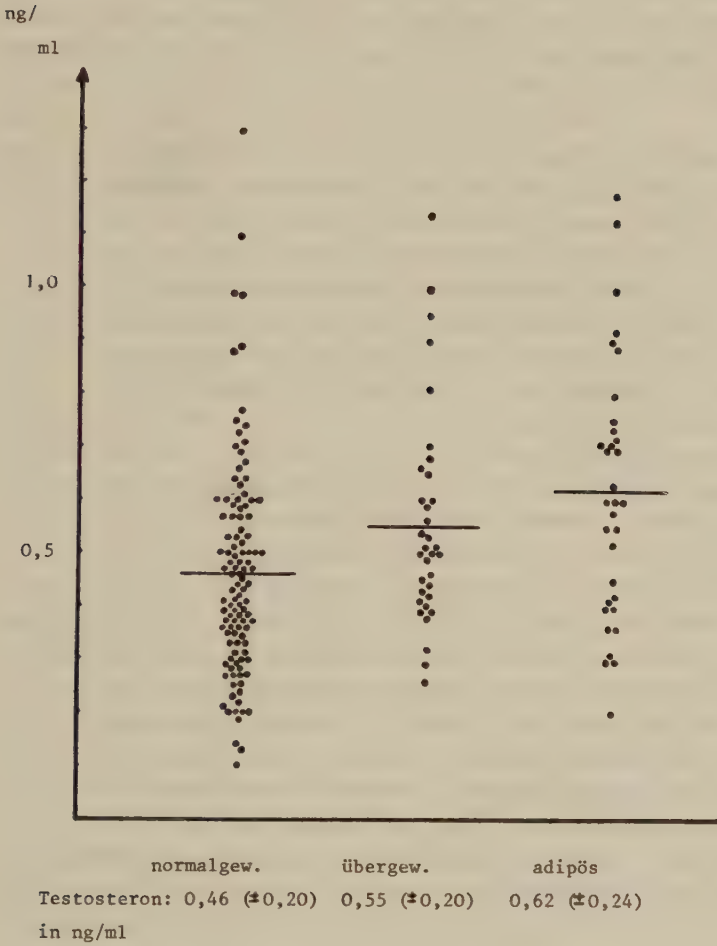
(Abbildung 15)

Die Testosteronwerte der drei Gewichtsgruppen sind signifikant unterschiedlich verteilt ($p \leq 0,001$).

Im Dunns Test liegen die Werte der adipösen Gruppe höher als die der normalen Gruppe ($p \leq 0,001$) und die der übergewichtigen Gruppe höher als die der normalen Gruppe ($p \leq 0,01$). Zwischen Übergewichtigen und Adipösen ist kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 15

Testosteronmittelwerte $\pm$ SD bei normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patientinnen



Diskussion

Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse kann man das gemeinsame Auftreten von Hirsutismus, Zyklusstörungen und Adipositas aufzeigen, Beziehungen zwischen den Androgenwerten und dem Ausprägungsgrad der klinischen Symptome diskutieren und die Befunde mit der Literatur vergleichen.

In verschiedenen Kollektiven hirsuter Frauen variiert die Häufigkeit der Zyklusstörungen und die Inzidenz der erhöhten Androgene. Die Auswahl der Patientinnen ist ein entscheidender Faktor. Von 101 hirsuten Patientinnen einer internistisch - endokrinologischen Ambulanz hatten 40% Zyklusstörungen und 22% erhöhte Androgenwerte (Demisch 1975), 92 hirsute Patientinnen einer gynäkologischen Klinik hatten zu 68% Zyklusstörungen und wiesen bei Bestimmung mehrerer Androgene alle wenigstens einen erhöhten Wert auf (Abraham 1976).

Die Inzidenz der Zyklusstörungen in diesem Kollektiv liegt bei 60%. Da keinerlei Vorauswahl der Patientinnen vorgenommen wurde, liegt die Häufigkeit der erhöhten Androgenwerte mit 44% für Testosteron, 36% für DHEA - S und 32% für 17-KS im Vergleich zu anderen Untersuchungen niedrig.
(Siehe Tabellen 1, 2, 3)

Die klinischen Symptome der Androgenisierung treten in verschiedenen Kombinationen auf und variieren in ihrem Ausprägungsgrad bei den einzelnen Patientinnen erheblich. In dieser Arbeit wurden Hirsutismus, Zyklusstörungen und zunehmendes Körpergewicht in drei Gradabstufungen eingeteilt. Nach Überblick der Literatur konnte in unserem Kollektiv zum ersten Mal gezeigt werden, daß die Häufigkeit und Ausprägungsstärke von Zyklusstörungen und Adipositas bei steigendem Hirsutismusgrad signifikant zunimmt ($p \leq 0,001$).

Legt man nach allgemeingültiger Auffassung eine Erhöhung der Androgene als Ursache der Androgenisierungserscheinungen zugrunde, so stellt sich die Frage, ob die Höhe der Androgenwerte mit dem Grad der klinischen Störungen korreliert.

Verschiedene Untersucher versuchten Androgenwerte mit den klinischen Befunden zu korrelieren:

Plasmatestosteronwerte korrelieren nach Lloyd (1966) nicht mit der Stärke des Hirsutismus, Kirschner (1980) fand keine Korrelation der Testosteronwerte und der 17-KS - Ausscheidung mit dem Ausprägungsgrad der Virilisierung. Bei Raj (1978) korrelierte die Höhe des freien Testosterons mit dem Hirsutismusgrad von 51 Frauen mit PCO. Die Plasmatestosteronwerte waren nur zwischen der leichten und der starken Hirsutismusgruppe unterschiedlich. Deutsch (1978) stellte bei neun leicht virilisierten und vier deutlich virilisierten Patientinnen einen signifikanten Unterschied der Plasmatestosteronwerte fest ($p \leq 0,02$). Wu (1979) fand bei 44 hirsuten Patientinnen eine positive Korrelation des freien und des Gesamttestosterons mit dem Hirsutismusgrad ($p \leq 0,01$).

Bei dem hier vorgestellten, vergleichsweise großen Kollektiv, konnte in den drei Gruppen mit steigendem Hirsutismusgrad eine signifikante Zunahme des Testosterons festgestellt werden ($p \leq 0,001$). Die Wertebereiche aller drei Gruppen überlappten mit dem Normalbereich, wie es auch in anderen Arbeiten beschrieben wurde (Wu 1979, Raj 1978, Moltz 1979).

Die gefundene Korrelation zwischen Testosteron und Hirsutismusstärke gilt für ein großes Kollektiv, kann jedoch nicht auf den Einzelfall übertragen werden: Drei stark hirsute Patientinnen hatten normalen Zyklus und normale Testosteronwerte, sieben Frauen mit leichtem Hirsutismus hatten Oligo - Amenorrhoe und erhöhte Testosteronwerte.

Bei der einzelnen Patientin kann die Aussagefähigkeit des Plasmatestosteronwertes durch mehrere Faktoren in Frage gestellt sein: Hirsutismus kann durch einen früheren Androgenanstieg verursacht

worden sein, der zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr nachweisbar ist. Andere Androgene als Testosteron wirken androgenisierend. Der Anteil des biologisch aktiven freien Testosterons ist aus dem Plasmatestosteronwert nicht ersichtlich und korreliert nach Paulson (1977) im Einzelfall besser mit dem Vorhandensein von Hirsutismus. Wegen der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Haut gegenüber Androgenen wirken Androgene verschieden stark (Bardin 1967). Zirkadiane und episodische Schwankungen der Testosteronsekretion führen dazu, daß der zufällig gewonnene Einzelwert nur in 38% der Fälle dem wahren Mittelwert genau, d.h. $\pm 5\%$ und in 68% annähernd, d.h. $\pm 20\%$, entspricht (Rosenfield 1979, Goldzieher 1976).

Trotz der eingeschränkten Aussagefähigkeit des Testosteroneinzelwertes zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, daß in einem großen Kollektiv eine deutliche Tendenz zu höheren Androgenwerten mit Zunahme der Androgenisierungserscheinungen beobachtet werden kann.

Da es bei der einzelnen Patientin vor allem um den Ausschluß eines virilisierenden Tumors geht, hat die Bestimmung des Testosterons und des DHEA - S eine große Bedeutung (Hammerstein 1981, Maroulis 1981, Moltz 1982).

Während des Zeitraums von sechs Jahren konnten drei Patientinnen mit Tumorverdacht aufgrund der klinischen Untersuchung und der Bestimmung des Testosterons, der 17-KS und/oder des DHEA - S identifiziert werden. Es bleibt umstritten, ob eine Hormondiagnostik auf Fälle mit deutlich progredientem und nach der Pubertät beginnenden Hirsutismus beschränkt werden soll (Hammerstein 1981), oder ob auch leichte Hirsutismusfälle mit gleichzeitigen Zyklusstörungen genau abgeklärt werden müssen (Maroulis 1981). Nach Moltz (1982) sollte bei leichten Fällen nur aus psychologischen Gründen eine Hormonbestimmung durchgeführt werden, da der Beginn einer Antiandrogentherapie nur bei starkem Leidensdruck der Patientin und unabhängig von den Androgenwerten erwogen werden sollte.

Die Messung der 17-KS im 24 - Stunden - Urin gilt heute im Vergleich zu der Bestimmung des DHEA - S im Plasma als zu ungenau.

In Übereinstimmung mit mehreren Autoren wurde ab 1981 die Bestimmung des DHEA - S anstelle der 17-KS vorgenommen (Lobo 1981a, Maroulis 1977, Moltz 1982).

Im hier vorgestellten Kollektiv waren die 17-KS - Werte in den Hirsutismusgruppen signifikant unterschiedlich verteilt, doch lag nur der Mittelwert der stark hirsuten Gruppe über dem Normbereich.

Retrospektiv lassen sich hirsute Patientinnen anhand der 17-KS - Werte nicht von normalen Kontrollpersonen unterscheiden.

Mehrere Autoren fanden erhöhte Androgenwerte bei Frauen mit Oligo - Amenorrhoe und diskutierten den Zusammenhang von Hyperandrogenämie und Zyklusstörungen (Smith 1979, Steinberger 1979, Rodriguez 1979). Ho Yuen (1983a) und Hosseinian (1976) fanden bei hirsuten Frauen mit Oligo - Amenorrhoe signifikant höhere Testosteronwerte als bei normalmenstruierenden Frauen mit Hirsutismus. Die Ausscheidung der 17-KS zeigte nach Lloyd (1966) und Ho Yuen (1983a) bei hirsuten Frauen mit Zyklusstörungen eine nicht signifikante Tendenz zu höheren Werten. Abraham (1975) fand dagegen keinen Unterschied der Testosteronwerte bei hirsuten Patientinnen mit und ohne Zyklusstörungen.

Innerhalb der Gruppen mit gleichem Hirsutismusgrad konnten in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede der Testosteron - und der 17-KS - Werte bei Patientinnen mit normalem Zyklus und mit Oligo - Amenorrhoe gefunden werden. Faßt man alle hirsuten Patientinnen zusammen, so liegt der Testosteronmittelwert bei normalem Zyklus mit 0,47 ng/ml niedriger als bei Oligo - Amenorrhoe mit 0,58 ng/ml, wobei die Patientinnen mit Oligo - Amenorrhoe stärkeren Hirsutismus zeigten und deswegen mit den Testosteronwerten höher lagen.

Nach diesen Beobachtungen läßt sich bei hirsuten Frauen der Testosteronwert mit der Ausprägungsstärke des Hirsutismus korrelieren, jedoch nicht mit dem Grad der Zyklusstörungen. Dies mag daran liegen, daß bereits eine geringe Erhöhung der Androgene - möglicherweise nicht des Testosterons - die nervalen Regulationszentren der Ovarialfunktion

beeinflusst und zu Zyklusstörungen führen kann, ohne die gleichzeitige Entstehung von Hirsutismus. Da bei Patientinnen mit starkem Hirsutismus meist noch andere Androgene als Testosteron erhöht sind, haben diese Patientinnen eine höhere Inzidenz an Zyklusstörungen.

Hosseinian (1976) und Bates (1982) fanden bei Frauen mit Oligomenorrhoe und Adipositas signifikant erhöhte Testosteronwerte. Die Erhöhung des Testosterons führte nur bei wenigen adipösen Frauen zu Hirsutismus, denn nach Rosenfield (1975) erschwert adipöses Fettgewebe die Entstehung von Hirsutismus.

Im Gegensatz zu dieser Theorie und in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Wu (1979) konnte in unserem Kollektiv eine signifikante Zunahme des Körpergewichts bei steigendem Hirsutismusgrad festgestellt werden. In den drei Gruppen mit zunehmendem Körpergewicht stieg der Testosteronspiegel signifikant an. Eine Untersuchung von Ho Yuen (1983a) zeigt, daß bei hirsuten Frauen die Höhe des Androstendionspiegels mit der Adipositas korreliert und durch Aromatisierung von Androstendion im Fettgewebe eine höhere Testosteronkonzentration im Plasma entsteht.

Nach Sherman (1974) haben adipöse Frauen häufiger Zyklusstörungen als normalgewichtige Frauen.

Die hier beobachtete signifikante Zunahme der Zyklusstörungen bei vermehrtem Körpergewicht, unterstützt diese Aussage. Allerdings zeigte erst die adipöse Gruppe signifikant häufiger Zyklusstörungen als die normale Gruppe. Leicht adipöse Patientinnen der übergewichtigen Gruppe unterschieden sich in der Verteilung der Zyklusstörungen nicht von der Gruppe mit Normalgewicht, obwohl die Testosteronwerte höher waren. Man muß daher in Betracht ziehen, daß bei starker Adipositas andere Androgene als Testosteron erhöht sein können. Nach Mathur (1982) führt Adipositas bei hirsuten Frauen zu weiterem Absinken des bereits erniedrigten TeBG - Spiegels und zu einer erhöhten Konzentration von freiem Testosteron. Die höhere Inzidenz von Zyklusstörungen bei Frauen mit starker Adipositas und Hirsutismus könnte damit erklärt werden.

Zusammenfassung

325 hirsute Frauen zeigten mit zunehmender Hirsutismusstärke signifikant häufiger Zyklusstörungen und Adipositas.

Bei zunehmendem Körpergewicht stieg die Häufigkeit der Zyklusstörungen.

Die Bereiche der Testosteron - , DHEA - S - und 17-KS - Werte aller hirsuten Patientinnen überlappten mit den Normalbereichen.

Testosteron - und 17-KS - Werte nahmen in den drei Gruppen mit steigendem Hirsutismusgrad zu.

Es bestand kein signifikanter Unterschied der Testosteron - und der 17-KS - Werte bei Patientinnen mit normalem und gestörtem Zyklus.

Mit steigendem Körpergewicht lagen die Testosteronwerte signifikant höher.

Literaturverzeichnis

Abraham GE, Chakmakjian ZH

Plasma steroids in hirsutism

Obstet. Gynecol. 44:171 (1974)

Abraham GE, Chakmakjian ZH, Buster JE, Marshall JR

Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens
in hirsute women

Obstet. Gynecol. 46:169 (1975)

Abraham GE, Maroulis GB, Buster JE, Chang RJ, Marshall JR

Effect of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels
in hirsute patients

Obstet. Gynecol. 47:395 (1976)

Abraham GE, Maroulis GB, Boyers SP, Buster JE, Magyar DM, Elsner CW

Dexamethasone suppression test in the management of
hyperandrogenized patients

Obstet. Gynecol. 57:158 (1981)

Ayers JWT

Differential response to adrenocorticotropin hormone stimulation
in polycystic ovarian disease with high and low dehydroepiandrosterone
sulfate levels

Fertil. Steril. 37:645 (1982)

Bardin CW, Lipsett MB

Testosterone and androstenedione blood production rates in normal
women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries

J. clin. Invest. 46:891 (1967)

Bardin CW, Hembree WC, Lipsett MB

Suppression of testosterone and androstenedione production rates
with dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and
polycystic ovaries.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:1300 (1968)

Bates GW, Whitworth NS

Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese,
infertile women

Fertil. Steril. 38:406 (1982)

Bonne C, Saurat JH, Chivot M, Lehuchet D, Raynaud JP

Androgen receptor in human skin

br. J. Dermatol. 97:501 (1977)

Breuer H

Androgenproduktion bei der Frau

In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

Hrsg: Hammerstein J, Lachnit - Fixson U, Neumann F, Plewig G

Excerpta Medica, Amsterdam (1979)

Clark AF, Marcellus S, DeLory B

Plasma testosterone free index: A better indicator of plasma
androgen activity?

Fertil. Steril. 26:1001 (1975)

Demisch K, Magnet W, Neubauer M, Schöffling K

Untersuchungen über das Verhalten der Androgene im Plasma
hirsuter Frauen

Deutsche med. Wschr. 100:1117 (1975)

Deutsch S, Krumholz B, Benjamin I

The utility and selection of laboratory tests in the diagnosis
of the polycystic ovary syndrome

J. Reprod. Med. 20:275 (1978)

Edman CD, MacDonald PC

Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone
in ovulatory and anovulatory young women

Am. J. Obstet. Gynecol. 130:456 (1978)

Faber M, Millan VG, Turksoy RN, Mitchell GW

Diagnostic evaluation of hirsutism in women by selective bilateral
adrenal and ovarian venous catheterization

Fertil. Steril. 30:283 (1978)

Ferriman D, Gallwey JD

Clinical assessment of body hair growth in women

J. Clin. Endocrinol. Metab. 21:1440 (1961)

Ferriman D, Purdie AW

Association of oligomenorrhoea, hirsuties, and infertility

Brit. med. J. 2:69 (1965)

Gerbie MV, Gerbie AB

Hormone - producing tumors of the ovary and the placenta

In: Gynecologic Endocrinology

Hrsg: Gold JJ, Josimovick JB

Third edition, (1980)

Givens AR, Andersen RN, Ragland JB, Wiser WL, Umstot ES

Adrenal function in hirsutism I. Diurnal change and response of plasma androstenedione, testosterone, 17 - hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and $1/2$ unit of ACTH

J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:988 (1975)

Glass AR, Dahms WT, Abraham GE, Atkinson RL, Bray GA, Swerdloff RS

Secondary amenorrhoea in obesity: etiologic role of weight - related androgen excess

Fertil. Steril. 30:243 (1978)

Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal RM, Helke J

Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone, in hyperprolactinemic women

J. Clin. Endocrinol. Metab. 55:251 (1982)

Gold JJ

Hirsutism and virilism

In: Gynecologic Endocrinology

Third edition, (1980)

Goldzieher JW, Green JA

The polycystic ovary I. Clinical and histologic features

J. Clin. Endocrinol. Metab. 22:325 (1962)

Goldzieher JW, Axelrod LR

Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease
Fertil. Steril. 14:631 (1963)

Goldzieher JW, Dozier TS, Smith KD, Steinberger E

Improving the diagnostic reliability of rapidly fluctuating plasma
hormone levels by optimized multiple - sampling techniques
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 824 (1976)

Hammerstein J

Möglichkeiten und Grenzen der endokrinen Therapie

In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

Excerpta Medica, Amsterdam (1979)

Hammerstein J

Sinn und Unsinn von Hormonbestimmungen in Gynäkologie und Geburtshilfe
Gynäk. Rdsch. 21:78 (1981)

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D

Hirsutism: Implications, etiology, and mangement

Am. J. Obstet. Gynecol. 140:815 (1981)

Ho Yuen B, Mincey EK

Role of androgens in menstrual disorders of nonhirsute and hirsute
women, and the effect of glucocorticoid therapy on androgen levels
in hirsute hyperandrogenic women

Am. J. Obstet. Gynecol. 145:152 (1983a)

Ho Yuen B, Moon YS, Mincey EK, Li D

Adrenal and sex steroid production by a virilizing adrenal adenoma
and its diagnosis with computerized tomography

Am. J. Obstet. Gynecol. 145:164 (1983b)

Hosseinian AH, Kim MH, Rosenfield RL

Obesity and oligomenorrhea are associated with hyperandrogenism
independent of hirsutism

J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:765 (1976)

Kirschner MA, Zucker IR, Jespersen D
Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality
N. Engl. J. Med. 294:637 (1976)

Kirschner MA
Virilism in the female
In: Gynecologic Endocrinology
Third edition, (1980)

Kopelman PG, Pilington TRE, White N, Jeffcoat SL
Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women
Clin. Endocrinol. 12:363 (1980)

Kuttenn F, Mowszowicz I, Schaison G, Mauvais - Jarvis P
Androgen production and skin metabolism in hirsutism
J. Endocrinol. 75:83 (1977)

Labhart A
Der idiopathische Hirsutismus
In: Klinik der inneren Sekretion
Dritte Auflage, (1978)

Lachelin G, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SSC
Adrenal function in normal women and women with the
polycystic ovary syndrome
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:892 (1979)

Larson BA, Vanderlaan WP, Judd HL, McCullough DL
A testosterone - producing adrenal cortical adenoma in an
elderly woman
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:882 (1976)

Lauritzen C
Die männlich behaarte Frau
Sexualmed. 11:455 (1979)

Lipsett MB
Androgens in the female
In: Gynecologic Endocrinology
Third edition, (1980)

Lisse K, Schürenkämper P, Friedrich W, Rutkowsky J

Diurnal change of serum androstenedione and testosterone and response to hCG and dexamethasone in women with polycystic ovaries, adrenal hyperandrogenism and unexplained hirsutism

Acta Endocrinol. 93:216 (1980)

Lloyd CW, Lobotsky J, Segre EJ, Koboyashi T, Taymor ML, Batt RE
Plasma testosterone and urinary 17 - ketosteroids in women with hirsutism and polycystic ovaries

J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:314 (1966)

Lobo RA, Goebelsmann U

Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21 - hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease

Am. J. Obstet. Gynecol. 138:720 (1980)

Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U

Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function

Obstet. Gynecol. 57:69 (1981a)

Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U

Serum levels of DHEA - S in gynecologic endocrinopathy and infertility

Obstet. Gynecol. 57:607 (1981b)

Lobo RA, Goebelsmann U

Effect of androgen excess on inappropriate gonadotropin secretion as found in the polycystic ovary syndrome

Am. J. Obstet. Gynecol. 142:394 (1982)

Lorenzo EM

Familial study of hirsutism

J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:556 (1970)

Maroulis GB, Manlimos FS, Abraham GE

Comparison between urinary 17 - ketosteroids and serum androgens in hirsute patients

Obstet. Gynecol. 49:454 (1977)

Maroulis GB

Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia

Fertil. Steril. 36:273 (1981)

Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO

Plasma androgens and sex hormone - binding globulin
in the evaluation of hirsute females

Fertil. Steril. 35:29 (1981a)

Mathur RS, Holtz G, Baker ER, Moody LO, Landgrebe S, Rust PF,
Williamson HO

Plasma androgens, 17 - estradiol, and sex - hormone - binding
globulin in the patients with hirsutism and/or clitoromegaly

Fertil. Steril. 36:188 (1981b)

Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Peress MR, Rust PF, Williamson HO

Sex - hormone - binding globulin in clinically hyperandrogenic women:
association of plasma concentrations with body weight

Fertil. Steril. 38:207 (1982)

McNatty KP, Smith DM, Makris A, DeGrazia C, Osathanondh R, Schiff I,
Ryan KJ

The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in normal
and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro experiments

J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:755 (1980)

Meikle AW, Stringham JD, Wilson DE, Dolman LI

Plasma 5 α - reduced androgens in men and hirsute women:
role of adrenals and the gonads

J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:969 (1979)

Meldrum DR, Abraham GE

Peripheral and ovarian venous concentrations of various
steroidhormones in virilizing ovarian tumors

Obstet. Gynecol. 53:36 (1979)

Moltz L, Römmeler A, Schwartz U, Bidlingmaier F, Hammerstein J

Peripheral steroid - gonadotropin interactions and diagnostic significance
of double - stimulation tests with LHRH in polycystic ovarian disease

Am. J. Obstet. Gynecol. 134:813 (1979)

Moltz L

Rationeller Einsatz endokrinologischer und radiologischer Verfahren
bei der Differentialdiagnose von Androgenisierungserscheinungen der Frau
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42:321 (1982)

Motohashi T, Wu CH, Abdel - Rahman HA, Marymor N, Mikhail G

Estrogen/androgen balance in health and disease

Am. J. Obstet. Gynecol. 135:89 (1979)

New MI, Lorenzen F, Pang S, Gunczeler P, Dupont B, Levine LS

" Acquired " adrenal hyperplasia with 21 - hydroxylase deficiency
is not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia

J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:356 (1979)

Paulson JD, Keller DW, Wiest WG, Warren JC

Free testosterone concentration in serum: elevation is the
hallmark of hirsutism

Am. J. Obstet. Gynecol. 128:851 (1977)

Price VH

Testosterone metabolism in the skin

Arch. Dermatol. 111:1496 (1975)

Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Taymor ML

Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome

Obstet. Gynecol. 49:552 (1977)

Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Talert LM, Taymor ML

Diagnostic value of androgen measurement in polycystic ovary syndrome

Obstet. Gynecol. 52:169 (1978)

Raj SG, Raj MHG, Talbert LM, Sloan CS, Hicks B

Normalization of testosterone levels using a low estrogen - containing
oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome

Obstet. Gynecol. 60:15 (1982)

Rodriguez - Rigau LJ, Smith KD, Tcholakian RK, Steinberger E

Effect of prednisone on plasma testosterone levels and on duration
of phases of the menstrual cycle in hyperandrogenic women

Fertil. Steril. 32:408 (1979)

Rosenfield RL

Studies of the relation of plasma levels to androgen action in women
J. Ster. Biochem. 6:695 (1975)

Rosenfield RL

Plasma free androgen patterns in hirsute women and their diagnostic implications

Am. J. Med. 66:417 (1979)

Sandberg S, Slaunwhite W, Jackson J

Androgen biosynthesis by ovarian lipoid cell tumor

J. Clin. Endocrinol. Metab. 22:929 (1962)

Schindler AE

Androgene der Frau. Physiologie und Pathophysiologie

Sexualmed. 5:783 (1976)

Schindler AE

Möglichkeiten der endokrinologischen Diagnostik von
Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

Excerpta Medica, Amsterdam (1979)

Schmidt - Matthiesen H

Gynäkologie und Geburtshilfe

Stuttgart (1979)

Schwartz U, Moltz L, Hammerstein J

Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Gynäkologe 14:119 (1981)

Schweikert HU

Befunde zum Androgenmetabolismus

In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

Excerpta Medica, Amsterdam (1979)

Sherman BM, Korenman SG

Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in
disorders of the human menstrual cycle: the inadequate luteal phase

J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:145 (1974)

Smith KD, Rodriguez - Rigau LJ, Tcholakian RK, Steinberger E
The relation between plasma testosterone levels and the lengths
of phases of the menstrual cycle

Fertil. Steril. 32:403 (1979)

Speroff L

Hirsutism

In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility

Hrsg: Speroff L, Glass RH, Kase NG

Baltimore (1978)

Steinberger E, Smith KD, Tcholakian RK, Rodriguez - Rigau LJ

Testosterone levels in female partners of infertile couples

Am. J. Obstet. Gynecol. 133:133 (1979)

Sutton GP, Lyles KW, Wiebe RH

Steroid secretion and testosterone binding in a woman with an
ovarian hilus cell tumor and thyreotoxicosis

Am. J. Obstet. Gynecol. 141:535 (1981)

Takayasu S

Metabolism and action of androgen in the skin

Int. J. Dermatol. 18:681 (1979)

Thomas JP, Oake RJ

Androgen metabolism in the skin of hirsute women

J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:19 (1974)

Toaff R, Toaff ME, Gould S, Chayen R

Role of androgenic hyperactivity in anovulation

Fertil. Steril. 29:407 (1978)

Tulchinsky D, Chopra IJ

Estrogen - androgen imbalance in patients with hirsutism and
amenorrhea

J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:164 (1974)

Vermeulen A, Verdonck I

Plasma androgen levels during the menstrual cycle

Am. J. Obstet. Gynecol. 125:491 (1976)

Vermeulen A, Ando S

Prolactin and adrenal androgens secretion

Clin. Endocrinol. 8:295 (1978)

von Werder K, Goebel R, Müller OA

Hirsutismus. Ursachen, Diagnostik, Therapie

Internist 20:75 (1979)

Wolfram G

Was ist Idealgewicht?

Ernährungs - Umschau 27:351 (1980)

Wu CH

Estrogen - androgen balance in hirsutism

Fertil. Steril. 32:269 (1979)

Wu CH

Plasma androgens, progestins, and prolactin in hirsutism

Europ. J. Obstet. Gynecol. reprod. Biol. 13:377 (1982a)

Wu CH

A practical dexamethasone suppression test to evaluate hirsute women

Int. J. Gynecol. Obstet. 20:35 (1982b)

Wu CH

Plasma free and protein - bound testosterone in hirsutism

Obstet. Gynecol. 60:188 (1982c)

Yen SSC

The polycystic ovary syndrome

Clin. Endocrinol. 12:177 (1980)

Zaun H

Hirsutismus und androgenetische Alopezie. Klinik und Diagnostik

In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau

Excerpta Medica, Amsterdam (1979)

Herrn Prof. Dr. K. Richter danke ich für die Ermöglichung der Durchführung meiner Doktorarbeit an seiner Klinik.

Herrn Priv. Doz. Dr. D. Leis danke ich für die Stellung des Themas und die Hilfe bei der Bearbeitung.

Zu danken habe ich auch Herrn Dr. Braun vom Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern für seine Beratung bei der Bearbeitung der hormonanalytischen Befunde und Frau Dr. Schubert - Fritschle vom Institut für Statistik und Biomathematik für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Bei Frau Keller möchte ich mich für die Hilfe bei organisatorischen Problemen bedanken.

Lebenslauf

Name	Michael Peter Viermetz
Anschrift	Theodor - Körner - Str. 9 in 8023 Pullach
Geburtsdatum	20. Dezember 1957
Geburtsort	München
Familienstand	ledig
Eltern	Maximilian Viermetz , gestorben 1980 Dr. med. dent. Eleonore Viermetz - Heidenreich
1964 bis 1977	Volksschule und Gymnasium in München und Pullach
1977	Abitur
1977 bis 1984	Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians - Universität München
1981	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1984	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

